

272 050

272 050



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de Don Luis PITARCH CASTELLS, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Calle Urgel, 104, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES BIGUANÍDICAS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

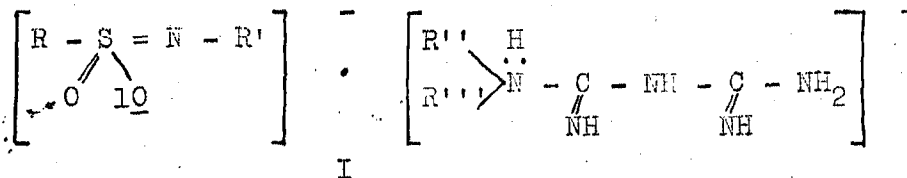
El presente invento se refiere a la preparación de nuevos compuestos que son sales orgánicas de una sulfonamida substituída y de una biguanida también substituída.

5. El proceso puede explicarse si consideramos la cesión por parte de la sulfonamida del correspondiente protón enólico a un nitrógeno terciario de la biguanida resultando, por una parte, el resto sulfonamido con una unidad negativa de carga mientras el radical biguanido
10. permanece con una unidad positiva de carga.

272050



Así de un modo general puede considerarse que estos compuestos son los representados por la fórmula I.



5.

En esta fórmula, R representa un radical fenilo substituído en posición para por alquilos, aminos o halógenos; R' representa un radical carbamilo N-substituído por radicales alquílicos o cicloalquílicos, de 2 a 7 átomos de carbono; R'' representa alquilos bajos o aralquilos; R''' representa alquilos bajos o hidrógenos.

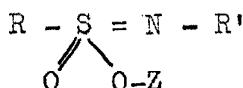
10.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de este invento son agentes quimioterapéuticos útiles, particularmente por sus propiedades hipogliceriantes.

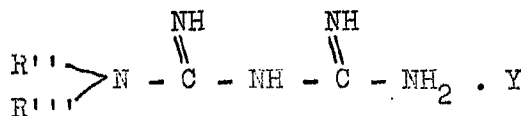
15.

El procedimiento de la invención consiste esencialmente en hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula general:

20.



con una biguanida de fórmula general:



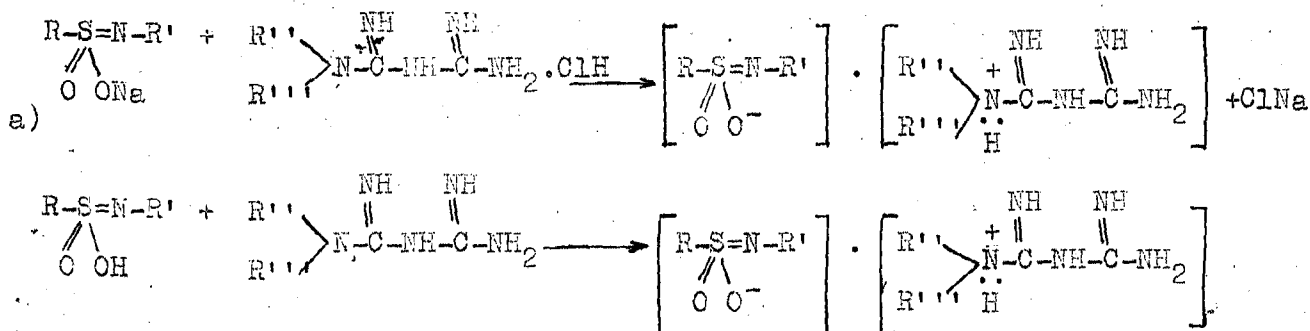
25.

en las que los radicales R, R', R'' y R''' tienen el significado anterior, el radical Z es sodio o hidrógeno y el radical Y representa una molécula de ClH cuando Z es sodio y cero cuando Z es hidrógeno.

El mecanismo del citado procedimiento puede ser



representado por las fórmulas II en las que el esquema a) correspondiente al caso en que Z es sodio y el esquema b) representa el proceso cuando Z es hidrógeno.



10.

II

Utilizando el esquema a) de las fórmulas II, es ventajoso disolver la sal sódica de la sulfonamida junto con el clorhidrato de la biguanida en un disolvente adecuado que puede ser agua, alcohol de 96° o alcohol absoluto y calentar un prudencial período de tiempo a fin de completar la reacción. A tenor del disolvente utilizado se filtra a continuación la sal orgánica formada o el cloruro sódico insoluble. En el segundo caso se concentra a continuación a sequedad y se recupera la sal deseada.

15.

20.

Si se opera por el esquema b) de las fórmulas II se puede utilizar la sulfonamida de carácter ácido y la biguanida de carácter básico uniéndolos íntimamente ya en presencia de un disolvente o sin él.

25.

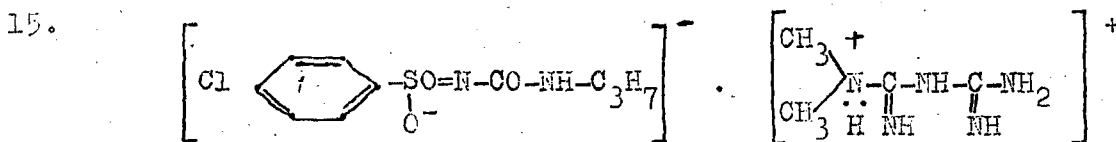
Se ha podido comprobar que, cuando se suspende una sal de las citadas en el invento en un medio ácido diluido, por ejemplo, con ácido clorhídrico, se puede recuperar cuantitativamente la sulfonamida correspondien-



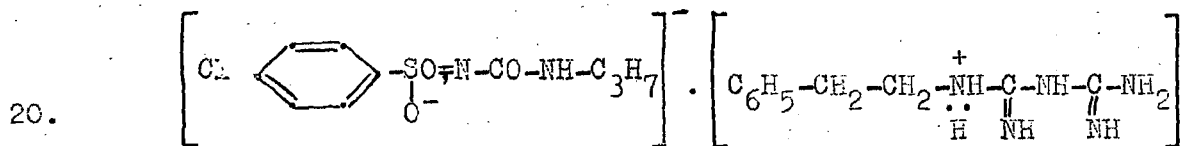
72050

te y si a los filtrados se añade un reactivo alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico concentrado, se recupera prácticamente la cantidad estequiométrica de la biguanida correspondiente.

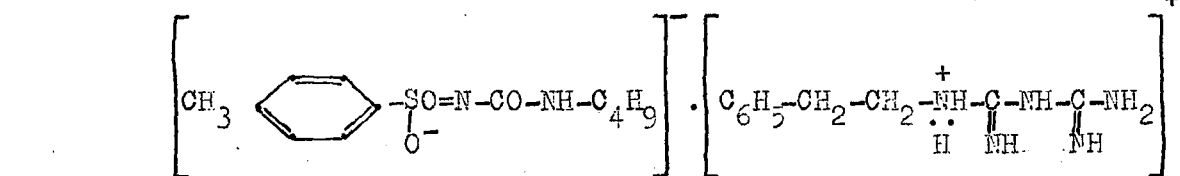
5. Los compuestos III, sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenil-sulfonamida y N₁-N₁-dimetilbiguanida; IV, sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N-fenil-etilbiguanida; V, sal de N-(N-butylcarbamoil)-p-metil-fenilsulfonamida y N₁-Feniletilbiguanida son compuestos nuevos, mientras que para los compuestos VI, sal de N-(N-butylcarbamoil)-p-aminofenilsulfonamida y N₁-N₁ dimetil-biguanida y VII, sal de N-(N-butylcarbamoil)-p-metilfenil-sulfonamida y N₁-N₁ dimetilbiguanida se dan a conocer unos nuevos procedimientos de síntesis.



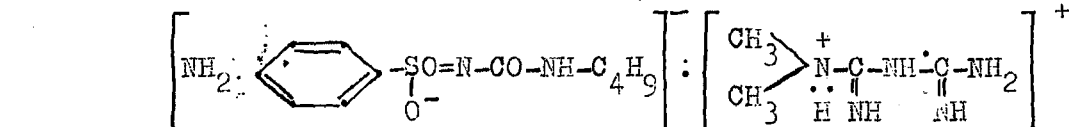
III



IV



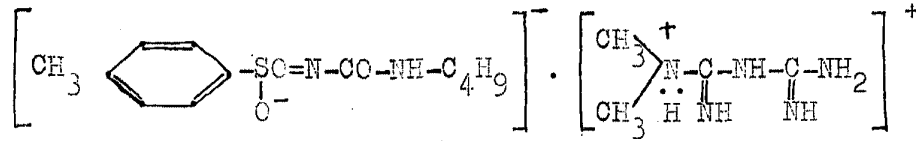
V



VI



272 050



VII

5. La preparación de estos compuestos se describe más ampliamente en los ejemplos que siguen. Debe entenderse, sin embargo, que los ejemplos sirven simplemente para ilustrar el procedimiento objeto de esta patente y no ha de considerarse que limitan el invento a los compuestos o métodos particulares aquí descritos concretamente.

EJEMPLO I.-

Sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N₁-N₁-dimetilbiguanida. Procedimiento a).

15. Se disuelve 1 mol de sal sódica de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida en 2.000 cc. de alcohol absoluto, y se añade lentamente sobre una disolución de 1 mol de clorhidrato de N₁-N₁-dimetilbiguanida disuelto en 10.000 cc. de alcohol absoluto previamente calentado a reflujo. Después de la adición se calienta todavía de 10 a 20. 15 horas, al final de cuyo período se filtra el CLNa formado y se concentran a sequedad los líquidos. El residuo seco gomoso se recristaliza con acetonitrilo, Pf.= 136°-138°C.

EJEMPLO II.-

Sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N₁-N₁-dimetilbiguanida. Procedimiento b).

25. Se disuelve 1 mol de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida en la cantidad necesaria de metanol absoluto y se añade lentamente sobre una solución de 1 mol



272 05 0

de N_1-N_1 -dimetilbiguanida asimismo disuelta en la cantidad suficiente de metanol absoluto. Se refluje la mezcla 3 horas y se concentra a sequedad seguidamente. El residuo se recristaliza del acetonitrilo. Pf. = 136° - 138° C.

5. EJEMPLO III.-

Sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N_1-N_1 -dimetilbiguanida. Procedimiento b).

10. Un mol de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida bien pulverizada y tamizado se mezcla con un mol de N_1-N_1 -dimetilbiguanida asimismo perfectamente tamizado y se agita la mezcla hasta conseguir una pasta. Se abandona para que cristalice y se recristaliza con acetonitrilo. Pf. = 136° - 138° C.

EJEMPLO IV.-

15. Sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N_1 -beta-fenetilbiguanida. Procedimiento b).

20. Se pulveriza cuidadosamente 1 mol de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y se los mezcla cuidadosamente con 1 mol de N_1 -beta-fenetilbiguanida base perfectamente pulverizada, agitar hasta conseguir una pasta homogénea y flúida. Enfriar en la nevera: substancia de aspecto vítreo pastoso a temperatura ambiente y sólido a temperaturas de $8-10^{\circ}$ C. La hidrólisis ácida de 1 mol de dicha substancia origina cantidades equimoleculares de sulfamida y biguanida clorhidrato originales.

25.

EJEMPLOS V.-

Sal de N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida y N_1 -beta-fenetilbiguanida. Procedimiento b).



0720

Disolver 1 mol de N-(N-propilcarbamoil)-p-clo-rofenilsulfonamida en la cantidad de metanol necesaria y añadir una solución de 1 mol de N₁-beta-fenetilbiguanida base en metanol. Calentar 3 horas y evaporar a sequedad.

5. Substancia vítrea pastosa a temperatura ordinaria.

EJEMPLO VI.-

Sal de N+(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida y N₁-beta-fenetilbiguanida. Procedimiento b).

10. Pulverizar cuidadosamente 1 mol de N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida y mezclar cuidadosamente con 1 mol de N₁-beta-fenetilbiguanida base, también perfectamente pulverizada, agitar hasta conseguir una pasta homogénea y flúida. Enfriar en nevera. Substancia de aspecto vítreo pastoso a temperatura ordinaria.

15. EJEMPLO VII.-

Sal de N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida y N₁-beta-fenetilbiguanida. Procedimiento b).

20. Disolver 1 mol de N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida en etanol absoluto y añadir una solución de 1 mol de N₁-beta-fenetilbiguanida base suspendida en etanol absoluto. Calentar 3 horas y evaporar a sequedad. Substancia vítrea pastosa a temperatura ordinaria y sólida a 8-10°C.

EJEMPLO VIII.-

25. Sal de N-(N-butilcarbamoil)-p-aminofenilsulfonamida y N₁+N₁-dimetilbiguanida. Procedimiento b).

Disolver 1 mol de N-(N-butilcarbamoil)-p-amino-fenilsulfonamida en etanol absoluto y añadir una suspensión



272000

de 1 mol de N₁-N₁-dimetilbiguanida base en etanol absoluto. Calentar 3 horas. Evaporar a sequedad. Pf.= 142°-144°C.

EJEMPLO IX.-

- 5. Sal de N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida y N₁-N₁-dimetilbiguanida. Procedimiento b).

Disolver 1 mol de N-(N-butilcarbamoil)-p-metil sulfonamida en etanol absoluto y añadir una suspensión de 1 mol de N₁-N₁-dimetilbiguanida base en etanol absoluto.

- 10. Calentar 3 horas. Evaporar a sequedad. Pf.= 147°-148°C.

Serán independientes del objeto de la invención los detalles y características accesorias del procedimiento descrito, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones siguientes.

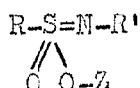
- . -

N O T A

- 15. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula general:

- 20.



con una biguanida de fórmula general:

272050



los mismos significados anteriores a los que se añade en este caso, para R, el grupo fenilo con un amino como substituyente en posición para, con un medio disolvente orgánico.

5. 4. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende el tratamiento de una sulfonamida con una biguanida en forma básica, de composición general representada por la fórmula I en la cual R, R', R'' y R''' se eligen entre los mismos grupos indicados y sin medio disolvente alguno.

15. 5. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida o su sal sódica con N₁-N₁-dimetilbiguanida base o clorhidrato.

20. 6. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar N-(N-propilcarbamoil)-p-clorofenilsulfonamida o su sal sódica con N-beta-fenetilbiguanida base o clorhidrato.

25. 7. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida o su sal sódica con N₁-beta-fenetilbiguanida base o clorhidrato.

8. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracte-

2720 G



rizado por el hecho de hacer reaccionar N-(N-butilcarbamoil)-p-metilfenilsulfonamida con N₁-N₁-dimetilbiguanida base.

5. 9. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar N-(N-butilcarbamoil)-p-aminofenilsulfonamida con N₁-N₁-dimetilbiguanida base.

10. 10. Procedimiento para la preparación de sales biguanídicas.

La presente memoria consta de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, a 17 de octubre de 1961

Luis PITARCH CASTELLÉS

p.a.

L. PONTI